

# Manejo de artritis idiopática juvenil sistémica en pediatría con agentes biológicos: a propósito de un caso



## *Management of systemic idiopathic juvenile arthritis in pediatrics with biological agents: a propos of a case*

### Introducción

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) es la forma más grave de artritis juvenil, representando aproximadamente el 10% de los casos de artritis en niños, caracterizada por artritis destructiva acompañada de fiebre de al menos 2 semanas de duración y otras manifestaciones como rash característico coincidente con picos febriles, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía generalizada. En la analítica se observa anemia, leucocitosis con neutrofilia y VSG y PCR aumentadas<sup>1</sup>.

Su tratamiento es a menudo complicado, asociado principalmente al uso prolongado de corticosteroides, y con riesgo de secuelas y morbilidad como el síndrome de activación macrofágica y efectos a largo plazo como retraso del crecimiento, discapacidades en articulaciones y huesos y consecuencias sociales y de desarrollo en estos pacientes jóvenes<sup>2,3</sup>. Para mejorar la calidad de vida el tratamiento debe ser precoz, controlando la actividad de la enfermedad y evitando el uso prolongado de corticosteroides.

Hasta hace poco tiempo su tratamiento lo constituían principalmente los corticoides, AINEs y metotrexate. En los últimos años los agentes biológicos han supuesto una alternativa con expectativas de mejoría clínica en los pacientes refractarios.

### Descripción del caso

Niña de 20 meses que ingresa por síndrome febril prolongado de 5 meses de evolución, intermitente en los primeros meses y constante en los 2 siguientes, con temperatura máxima menor de 39° e intermitente en los dos últimos meses. Presenta exantema maculopapuloeritematoso, evanescente en tronco y parte proximal de extremidades, linfadenopatías desde los 13 meses de edad, afectando a ganglios cervicales, axilares e inguinales y hepatomegalia. En los datos analíticos se observa anemia (9,3 g/dl), leucocitosis (27.340/mm<sup>3</sup>) y VSG aumentada. Las manifestaciones clínicas y analíticas sugieren AIJs, iniciándose tratamiento con prednisona oral a 2 mg/kg/día (10 mg cada 12 horas). Al mes se reduce la dosis añadiéndose un antagonista de receptor de interleucina 1 (Anakinra) a 1 mg/kg/día por vía subcutánea.

Tras 2 semanas de tratamiento presenta hipertransaminemia de probable etiología viral, retirándose el anakinra, lo que ocasiona un empeoramiento clínico con reaparición de lesiones cutáneas, artralgiyas y febrícula, necesitando altas dosis de corticoides para el control de la enfermedad, por lo que se solicita a la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del Hospital el uso fuera de indicación de canakinumab.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une con alta afinidad a la inter-

leucina humana-1 beta, neutralizando así su actividad biológica<sup>4</sup>. En el momento de la solicitud canakinumab estaba indicado para el tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años, pero se dispone de un estudio<sup>5</sup> recién publicado con resultados de este fármaco en AIJ en niños de más de 4 años administrado a 4mg/kg subcutáneo cada 4 semanas. La CFT acuerda aprobarlo y se inicia tratamiento a 2 mg/kg cada 4 semanas para comprobar tolerancia. Dado el peso de la paciente, el Servicio de Farmacia reformula el vial para poder utilizarlo en varias dosis y ser más eficiente.

Se observa una adecuada tolerancia y buena respuesta al biológico a dosis de 2 mg/kg/4 semanas, desapareciendo los síntomas, que permite reducir la dosis de corticoide a 8 mg/día, continuando la buena evolución. Se aumenta la dosis de canakinumab a 3 mg/kg/4 semanas y se desecala el corticoide hasta suspender.

Tras 6 meses de tratamiento sufre una nueva recaída con febrícula mantenida, irritabilidad y algunas lesiones cutáneas por lo que se aument la dosis de canakinumab a la óptima prevista de 4 mg/kg/4 semanas, reintroduciendo corticoides. La enfermedad se mantuvo estable a pesar de un proceso infeccioso que remite sin complicaciones secundarias, durante el cual se suspende la administración del biológico.

A los 7 meses de tratamiento se añade metotrexate 7,5 mg/semanal subcutáneo junto con folinato cálcico, 7 mg/semana, debido al desarrollo de manifestaciones articulares en codos y carpos que aparecen dolorosos e inflamados. Ocho semanas después se produce un cuadro con alteración de la coagulación e hipertrasaminemia, probablemente secundario al tratamiento con metotrexate, y monocitosis que obliga a su ingreso y la suspensión de metotrexate y canakinumab. Durante el ingreso la paciente evoluciona favorablemente y se diagnostica de AIJs de curso poliarticular activa, por lo que se decide iniciar etanercept 0,4 mg/kg/semana vía subcutánea para el tratamiento de las manifestaciones articulares. Aunque la respuesta clínica al nuevo biológico es satisfactoria, se suspende su administración durante 15 días debido a una nueva elevación de las transaminasas hasta su resolución. 2 meses después la paciente ingresa para artrocentesis en ambas rodillas. A partir de entonces la paciente mantiene el tratamiento con etanercept 0,4mg/semana continuando la mejoría sin lesiones cutáneas ni fiebre y permitiendo el descenso de corticoides hasta 4 mg/día.

## Comentario

Se trata del primer caso de tratamiento en nuestro centro con canakinumab para la AIJs. La respuesta clínica se mantiene durante unos 7 meses, permitiendo menor dosis de corticoides, con el desarrollo de infecciones virales como principal efecto adverso. Estos resultados coinciden con los datos conocidos en el momento de su autorización en nuestro centro<sup>5</sup> y con otro estudio<sup>6</sup> publicado posterior-

mente. La enfermedad varió su clínica de una forma sistémica a otra articular, donde fue necesario el cambio de biológico para su control. Este patrón es habitual en la evolución de la AIJS, que suele cursar durante unos 4-6 meses con picos de fiebre y manifestaciones cutáneas, produciéndose posteriormente una quiescencia en las manifestaciones sistémicas y presencia de artralgia y/o artritis<sup>7</sup>.

Los diferentes biológicos disponibles (anakinra, etanercept y el recién comercializado canakinumab) junto a metotrexate permiten controlar la clínica de esta patología en sus formas sistémica y articular, disminuyendo el uso de corticoides y mejorando la calidad de vida de los pacientes. No obstante poseen efectos adversos importantes que obligan a un estrecho seguimiento. En nuestra paciente el uso de canakinumab en monoterapia fue bien tolerado y permitió un mejor control de la enfermedad sistémica y un descenso en la pauta de corticoides. Los efectos secundarios a largo plazo son aún desconocidos. La evolución clínica hacia una presentación articular de la enfermedad acabó determinando el cambio de biológico. Actualmente canakinumab está ya autorizado<sup>8</sup> para el tratamiento de la AIJs.

## Bibliografía

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011; 377: 2138-49.
2. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005; 146: 598-604.
3. Garrido Colino C, Saavedra Lozano J. Tratamiento con anakinra en artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico refractaria a otras terapias. *Elsevier Doyma. Anales de Pediatría*. 2008; 68: 305-6.
4. Ficha técnica. Ilaris® [monografía en Internet]. [consulta 15-01-2014] Disponible en <http://www.ema.europa.eu/docs/esES/documentlibrary/EPAR-Product-Information/human/001109/WC500031680.pdf>
5. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64: 557-67.
6. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G et al. Two randomized trials of Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2396-406.
7. Lehman Thomas JA. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis and complications [monografía en internet]. Up to date; 2013 [ acceso 15 de enero 2014]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>. B. Informe EPAR. Ilaris® [monografía en Internet]. [consulta 11-10-2013]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001109/WC500152041.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001109/WC500152041.pdf)

M.<sup>a</sup> T. Brieva Herrero<sup>1</sup>, I. Pérez<sup>2</sup>, M. Cardenas<sup>2</sup> y B. Isla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariat.brieva.sspa@juntadeandalucia.es (María Teresa Brieva Herrero).

Recibido el 21 de febrero de 2014; aceptado el 25 de abril de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.4.7368